

低温環境における肺血管内皮バリアー維持における 細胞骨格安定化の効果

著者	？ 冰
号	2124
発行年	2004
URL	http://hdl.handle.net/10097/22669

氏 名（本籍）	郝 ^{ホウ}	冰 ^{ビン}
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）	
学 位 記 番 号	医 博 第 2 1 2 4 号	
学位授与年月日	平 成 16 年 3 月 25 日	
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻	
学 位 論 文 題 目	Effects of cytoskeleton stabilization on pulmonary endothelial barrier under cold temperatures （低温環境における肺血管内皮バリアー維持における細胞骨格安定化の効果）	
	（主 査）	
論 文 審 査 委 員	教授 近 藤 丘	教授 佐々木 英 忠
	教授 加 藤 正 人	

論文内容要旨

目 的

現在、臓器移植の際にドナー器官の冷却保存は不必要な代謝活性を止め、viability を良好に維持する上で最も簡便な方法であるが、保存期間の低温は刺激としてドナー肺血管内皮のバリアー機能に加わる影響について不明の点が少なくない。細胞内の細胞骨格は細胞の形態及びバリアー機能の維持に重要な役割を果たしていることから、本研究では低温保存による血管バリアー機能の変化に対して細胞骨格の安定化の効果について検討した。

方 法

ヒト肺動脈血管内皮細胞（HPAEC）を細胞骨格の安定剤のパクリタキセル或はファロイジンで処置して4℃の低温環境に2時間暴露させた。細胞内のチューブリンとF-actinの変化は免疫染色法で観察した。また、超音波顕微鏡（SAM）を用いて超音波減衰を測定し、細胞の物理特性を評価した。さらに、血管バリアー機能の指標としている内皮細胞層を介した電気抵抗（TEER）の測定を行った。ついでに、ラット肺移植モデルでドナー左肺を12時間保存し、パクリタキセル或はファロイジンによる移植後のグラフト機能の改善を評価した。

結 果

パクリタキセルとファロイジンはそれぞれ低温による細胞内のチューブリンの分解とF-actinの脱重合を防止した。両剤とも低温による細胞の超音波減衰低下を抑制した。しかし、パクリタキセルが低温による細胞層を介した電気抵抗（TEER）の低下を抑制し、再加温によるTEERの回復を加速したのに対し、ファロイジンには、そのような効果は認められなかった。ラット肺移植実験ではパクリタキセルを保存液に添加することにより、肺移植後の動脈血酸素分圧の低下と湿乾重量比の増大が有意に抑制された。組織学的検査ではパクリタキセルは肺水腫の発生を抑制していることが確認できた。一方、ファロイジンにはグラフト機能保護の効果は認められなかった。

結 論

以上の成績は、F-actinより細胞内チューブリンの整合は肺血管内皮バリアー機能の維持に重要であることを示している。パクリタキセルは細胞内チューブリン整合を維持することによって、低温による肺血管内皮バリアー機能の低下を防止し得ると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、肺移植で避けることができない温度環境の変化が摘出臓器の状態に及ぼす影響を、特に内皮細胞のバリアー機能の観点から検討したものである。なかでも、筆者は細胞骨格の変化が内皮細胞のバリアー機能に重大な影響を及ぼしていることを、免疫染色、超音波顕微鏡、電気生理学、肺移植モデルで証明しただけでなく、低温環境下でも優れたバリアー機能を維持するにはチューブリンの安定化不可欠であることを見だし、現在汎用されている臓器保存液もなお改良の余地があることを明確に示した。

本研究は優れて構築的であり、論理的にも一貫した優れた論文であり、十分に学位に値する内容である。また、本審査では、予備審査で指摘された箇所すべてについて、明瞭に回答され、肺の保存をめぐる諸問題に細胞骨格の制御からの視点を与えるという趣旨がより明確になった。修正論文もプレゼンテーションもともに非常に質が高いものがあった。

さらに、本論文の主旨を踏まえ、当病院および国内で行われている肺移植の実態を十分理解し、今後の臨床応用との関連で、肺の保存にどのような改善を加えて行くべきかいくつかの提案があったことも評価に値する。